

UNIVERSITÉ DE PARIS

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1906-1907

N° 3

DE

L'ACTION DE QUELQUES MÉDICAMENTS AZOTÉS

SUR LA

Secrétion azotée urinaire

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris

(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Mardi 30 Avril 1907

PAR

Marius-Eugène MARIDET

Pharmacien de 1^{re} classe

JURY { MM. VILLIERS, *Président.*
COUTIÈRE, *Professeur.*
GUERBET, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

52, RUE MADAME

1907

UNIVERSITÉ DE PARIS

ECOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

Année 1906-1907

N° 3

DE

L'ACTION DE QUELQUES MÉDICAMENTS AZOTÉS

SUR LA

Secrétion azotée urinaire

THÈSE

Pour l'obtention du diplôme de Docteur de l'Université de Paris
(PHARMACIE)

Présentée et soutenue le Mardi 30 Avril 1907

PAR

Marius-Eugène MARIDET

Pharmacien de 1^{re} classe

JURY { MM. VILLIERS, *President.*
COUTIÈRE, *Professeur.*
GUERBET, *Agrégé.*

PARIS

IMPRIMERIE DE LA FACULTÉ DE MÉDECINE

52, RUE MADAME

1907



PERSONNEL DE L'ÉCOLE SUPÉRIEURE DE PHARMACIE

ADMINISTRATION

MM. GUIGNARD, Directeur, Membre de l'Institut, O. ̌, ̌ I.
BOUCHARDAT, Assesseur, ̌, ̌ I..
E. MUSSON, Secrétaire, ̌ I.

PROFESSEURS

MM. JUNGFLEISCH, ̌, ̌ I.....	Chimie organique
BOUCHARDAT, ̌, ̌ I.....	Hydrologie et minéralogie.
N.....	Pharmacie chimique.
GUIGNARD, Membre de l'Institut,	
O. ̌, ̌ I.....	Botanique générale.
VILLIERS-MORIAMÉ, ̌ I.....	Chimie analytique.
BOURQUELOT, ̌, ̌ I.....	Pharmacie galénique.
GAUTIER, ̌, ̌ I.....	Chimie minérale
RADAIS, ̌ I.....	Cryptogamie.
BÉHAL, ̌, ̌ I.....	Toxicologie
PERROT, ̌ I.....	Matière médicale.
COUTIÈRE, ̌ A	Zoologie.
BERTHELOT, ̌ I.....	Physique.
GRIMBERT, ̌ I.....	Chimie biologique.
N.....	Pharmacie chimique.

Professeurs honoraires :

MARCHAND, ̌ I. ; RICHE, O. ̌, ̌ I; MOISSAN, Membre de l'Institut, C. ̌, ̌ I.

AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM. LEBEAU, ̌ I.	MM. TASSILLY, ̌ I.
MOUREU, ̌ I.	GUÉRIN, ̌ I.
GUERBERT, ̌ I.	LUTZ, ̌ I.
DELÉPINE, ̌ A.	GUÉGUEN, ̌, A.

CHEFS DES TRAVAUX PRATIQUES

MM. DEFACQZ, ̌ I.....	Chimie générale.
COUSIN, ̌ A.....	Chimie analytique.
PELTRISOT.....	Micrographie.
MOURLOT, ̌ A	Physique.
BARTHELAT, ̌ I.....	Microbiologie.

Chef du Laboratoire des examens pratiques : M. CHASTAING, ̌, I.

Bibliothécaire : M. DORVEAUX, ̌ I.

A MES PARENTS

A MES MAITRES

A MES AMIS

AUTRES TRAVAUX DE L'AUTEUR

Préparation de l'eau-de-vie camphrée.

Sur l'eau de laurier-cerise.

Préparation de l'esprit Mendererus.

Sur les préparations de borate de soude additionnées de glycérine.

Sur la liqueur de Fehling.

Préparations iodo-tanniques.

Sur l'Elixir parégorique.

DE

l'Action de quelques médicaments

(antipyrine, caféine, théobromine, urotropine)

sur la sécrétion azotée urinaire

Généralités.

Nous nous sommes proposé dans ce travail :

1° De reprendre les expériences relatives à l'action de l'antipyrine sur les éléments azotés de l'urine chez l'homme à l'état physiologique ;

2° D'étendre ces expériences à quelques autres médicaments également azotés : à deux appartenant au groupe xanthique (caféine et théobromine) et un autre au groupe des amines (urotropine) dont l'étude urologique n'avait pas encore été faite.

Les différents expérimentateurs qui se sont occupés

de cette question ne sont pas souvent d'accord, nous dirions même volontiers jamais du même avis. Aussi, il nous a paru intéressant de reprendre leurs travaux.

Les divergences que nous avons constatées peuvent être attribuées à plusieurs causes.

Il faut tout d'abord faire cette remarque générale que les méthodes d'analyse mises en œuvre n'ont pas été les mêmes, que les observations relatées n'ont pas été faites sur le même sujet d'expérience. C'est ainsi qu'un grand nombre de résultats ont été fournis par des animaux, des chiens ou des cobayes qui sont plus ou moins sensibles à l'action des médicaments et qui ne réagissent pas de la même façon sous l'action des mêmes agents médicamenteux.

D'autre part, nous croyons aussi que des expériences faites sur des sujets très différents, autant par leur âge que par leur constitution et leur genre d'alimentation, et, en outre, le plus souvent diversement malades, ne peuvent donner ni les mêmes résultats, ce qui est tout naturel, ni permettre d'établir des comparaisons exactes, ce qui est très important pour des recherches de la nature de celles qui font l'objet de ce travail.

Comment, en effet, comparer l'excrétion urinaire chez un fébricitant qui élimine, après une période de fièvre, des quantités énormes d'acide urique et de matériaux incomplètement oxydés, avec celle d'un diabétique ou d'un rhumatisant en état apyrétique, dont les combustions intimes sont, au contraire, ralenties.

Il faut aussi remarquer qu'au point de vue des doses

employées, ces dernières ont été très variables : faibles dans certains cas, massives, presque toxiques, dans d'autres.

Les modes d'introduction du médicament dans l'organisme ont été également fort dissemblables. Dans des expériences physiologiques, c'est la voie hypodermique qui a été employée. L'action, dans ce cas, est beaucoup plus rapide : la matière vivante plus vite impressionnée et surtout plus fortement frappée, réagira d'une manière bien différente que si elle est plus ou moins lentement imprégnée, comme cela a lieu après ingestion.

Ceci nous amène à dire que, dans toutes nos expériences, nous avons absorbé le remède par la bouche, et toujours il a été pris dans des limites applicables en thérapeutique.

Enfin, il faut ne pas oublier aussi que, pour mener à bien de pareils sujets d'étude, il faut tenir grand compte de l'alimentation.

On sait, en effet, à ne considérer que l'urée et l'acide urique, que la formation de la première est soumise à l'influence de plusieurs facteurs : qualité et quantité de l'albuminoïde ingéré d'une part, et coefficient personnel de l'autre. Une nourriture particulièrement riche en viande, comme celle en usage chez les peuples du Nord, les Anglais ou les Allemands, donne de grandes quantités d'urée. On cite le cas d'un gros mangeur qui éliminait jusqu'à 100 grammes d'urée par vingt-quatre heures. Dans le jeûne, au contraire, l'urée diminue beaucoup, sans toutefois devenir nulle : ce qui prouve bien qu'une

partie de l'urée provient de la désassimilation de nos tissus.

Pour ce qui est de l'acide urique, on sait également qu'un régime exclusivement végétal fait diminuer considérablement la proportion excrétée, tandis que le régime carné le fait augmenter. Nous citerons à ce sujet les expériences de Bunge (1).

On peut donc dire d'une façon générale que les excréta azotés ont une origine alimentaire.

Aussi, nous nous sommes placé dans des conditions toutes spéciales pour que l'influence de l'alimentation puisse être écartée. Pendant tout le temps qu'a duré nos expériences nous avons suivi un régime absolument fixe, bien qu'il n'ait pas été le même dans toutes les séries. De plus, nous avons attendu que l'équilibre nutritif se soit établi, ce qui a lieu, d'après certains auteurs, au bout de trois jours de régime uniforme. Enfin, nous nous sommes astreint au même travail manuel et cérébral.

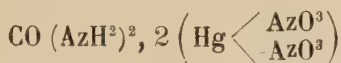
On définit quelquefois l'urine la lessive du corps, on pourrait ajouter, à notre avis, au point de vue surtout des composés azotés. Sur 15 grammes, en chiffres ronds, d'azote excrétés en vingt-quatre heures, 12 au moins sont éliminés par les reins. Sur un résidu solide de 50 gr., les matières en question comptent pour les 2/3 au moins. Ces chiffres nous donnent une idée de l'importance de l'azote dans l'excrétion urinaire chez l'homme.

Sous quelle forme est éliminé cet azote ?

(1) GÉRARD. *Traité des urines*.

Le plus important élément de ce déchet azoté est l'urée. C'est le véritable résidu des diverses réactions qui s'accomplissent dans l'organisme. La substance de Woelher représente à elle seule les 88 0/0 de l'azote total. Relativement à son origine, il règne encore aujourd'hui beaucoup d'incertitude. Pour les uns, elle se formerait surtout en milieu réducteur (1); pour les autres, elle proviendrait de phénomènes d'oxydation. Enfin, on admettrait que sa formation serait précédée de celle de bases hexoniques, notamment l'arginine, cette dernière donnant, en effet, par hydrolyse, de l'urée.

Une propriété de cette amide carbonique utilisée autrefois est de se combiner avec certains sels : azotate de mercure. La combinaison avec le sel mercurique



est facilement dissociable par l'eau avec mise en liberté d'acide azotique, lequel dissout le sel en partie, de sorte que la précipitation n'est jamais complète. Mais si l'on a soin de neutraliser l'acide à mesure qu'il se forme, il est facile de voir que l'on a ainsi un moyen de doser l'urée.

Ce procédé de Liebig, longtemps resté classique, ne présente pas une bien grande précision. Cependant, il mériterait de remplacer certains procédés de dosage clinique qui ne le valent pas, malgré la difficulté qu'il pré-

(1) A. GAUTIER. *Chimie de la cellule vivante*.

sente de distinguer le terme de la réaction par le carbonate de sodium.

Nous avons fait comparativement quelques dosages pour nous rendre compte des chiffres donnés par ce procédé. Voici une de nos expériences choisie parmi celles qui offrent les plus grands écarts :

Procédé Regnard	23.50
— Liebig	27.40
— Moreigne	26.70

Certains principes de dosage sont fondés sur l'action des agents d'hydratation qui transforment l'urée en carbonate d'ammonium.

Enfin, les agents d'oxydation, acide azoteux, hypochlorite, hypobromite surtout sont ceux sur lesquels on s'appuie pour doser aujourd'hui pratiquement l'urée. Parmi les autres éléments azotés de l'urine, nous trouvons l'acide urique. Cet acide représente 2 0/0 de l'azote total. On sait de façon certaine qu'il ne faut plus le considérer comme un produit vers l'urée, comme on le croyait autrefois.

Sa formation répond à une phase différente de celle qui donne naissance à la carbamide. Au point de vue de son origine, nous ignorons cependant quelles sont les matières albuminoïdes qui seraient ses génératrices.

Pour Horbaczewski (1), il serait formé aux dépens des noyaux nucléiniques; pour Hopkins et Hope, il y aurait

(1) VIEILLARD, *Traité des urines*.

dans l'organisme un produit capable d'opérer sa synthèse. On pense aussi que certaines bases puriques considèraient à sa formation.

En solution neutre ou alcaline, il précipite à l'état d'urate cuivreux, si on l'additionne d'hyposulfite cuivreux. Il précipite également à l'état d'urate d'argent et de magnésium si on le traite par un mélange d'azotate d'argent ammoniacal et de chlorure de magnésium et d'ammonium.

Urée, acide urique, tels sont les corps azotés les plus importants de l'urine. Les 10 0/0 d'azote qui restent forment le groupe des bases puriques, créatinine, des leucomaïnes, des acides divers et dérivés de la matière colorante. L'ensemble de tous ces corps figure dans nos analyses, sous le nom d'azote extractif.

Aux dosages de ces substances azotées, nous avons cru utile d'y ajouter ceux de l'acide sulfurique, de l'acide phosphorique et du chlore.

ANTIPYRINE

VOLUME

DUJARDIN-BEAUMETZ (*Bulletin de thérapeutique*) dit que le volume diminue.

BALLACY (*Th. méd. Montpellier*) soutient que la quantité est modifiée.

D^r HUCHARD (*Bul. thérapeutique*), avec des doses petites et espacées, n'a pas constaté de variations sensibles. Les doses administrées ont été de 3 gr. à 6 gr. L'auteur conclut que les petites doses n'ont pas d'inconvénient et exonèrent le médicament des reproches qu'on lui adresse, notamment de diminuer les forces du malade.

D^r ARDOIN, reprenant pour son compte les expériences du D^r Huchard son maître, prétend qu'à doses fractionnées et toujours espacées les unes des autres ne modifie pas l'excrétion urinaire.

BRETON (*Th. méd.*, 1885) donne le volume diminué.

ROBIN (*Bull. A. M.*, 1887), constate qu'avec des doses de 2 à 3 gr. le volume diminue constamment de 30 0/0 environ.

DEUMME (*Th. Casimir*) admet une diurèse assez marquée.

MULLER FR. (*Centralblatt. für K. Med.*) dit que chez les sujets sains, comme chez les malades, la quantité diminue.

D^r JACUBOWISTH (*Th. Casimir*) signale 11 observations portant toutes sur des malades. Dans six cas, la quantité a diminué avec des doses massives. Dans quatre autres cas le volume a légèrement augmenté, ou ne s'est pas modifié. Enfin, dans l'autre cas, la quantité a augmenté et diminué avec des doses fortes. L'auteur admet une action comparable à celle de la quinine. Un dernier point qui a été constant, c'est qu'après la suppression, le volume a augmenté, ainsi que les principes salins. L'auteur conclut :

1° La plupart du temps, le volume diminue de la moitié.

2° Le volume, après la dernière dose, dépasse celui du jour qui a précédé l'ingestion.

CAHEN (*Assist. Berline. Kl.*, 1884) admet qu'avec des doses variant de 4 à 8 gr., le volume des urines quotidiennes augmente d'une façon remarquable.

TRIPPIER et BOUVERET (*Th. Casimir*) étudient concurremment l'action de l'antipyrine et des bains froids chez les typhiques (méthode de Brand) et donnent des chiffres de diminution effrayants. Mais le fait seul de la suppression des bains froids ne suffirait-elle pas à expliquer cette grande diminution de volume ?

FABRE (*Th. de Lyon*) a obtenu des variations énormes mais prétend conclure, de ses expériences, à une diminution. Le volume paraît être toujours en rapport avec

l'urée. Dans certains cas, cependant, le volume diminue dans une moins forte proportion que l'urée.

GROTH (*Th. m. Lyon*) qui a étudié la sécrétion chez les enfants de huit à dix ans, soumis au traitement de l'antipyrine, n'a pas trouvé de changement bien appréciable. Le volume a, d'après l'auteur, une tendance à l'augmentation.

CASIMIR (*Th. m. Lyon, 1886*). Ses observations ont porté sur des sujets sains et sur des malades. Il conclut qu'à doses massives la sécrétion diminue pendant une heure environ, pour revenir aux proportions du début et même les dépasser. Avec des doses de 3 à 5 gr. fractionnées (0.50 toutes les trois heures), la quantité excrétée ne varie pas.

RICHEL (*Dictionnaire*). La sécrétion paraît diminuer mais le fait clinique est loin d'être démontré.

CROLAS et HUGOUNENG (*Lyon médical, 1889*) ont étudié l'influence de l'antipyrine sur des chiens et sont arrivés à des résultats opposés à ceux publiés par Robin. Il semble résulter de leurs travaux qu'à l'état normal le volume ne varie pas. Les expériences ont porté sur des animaux différents et les doses expérimentées étaient plutôt massives jusqu'à 12 gr.

URÉE

ROBIN (*loc. cit.*). Ses expériences signalent une diminution de 20 à 30 0/0, à l'état physiologique. Après la cessation du médicament, le taux de l'urée ne reprend pas sa normale.

PUSSENELLI et GESLER indiquent ~~une diminution~~ notable d'urée.

MULLER, ~~dans des expériences~~ faites dans le laboratoire de M. Grehant, a observé que la quantité diminuait ~~aussi~~ bien à l'état normal que chez les malades.

FABRE (*Th. méd.*) dans sa thèse conclut : l'urée paraît toujours se maintenir proportionnelle à la quantité et à dose modérée n'est pas modifiée.

BAYRAC (*Th. méd.*) constate une diminution.

HUCHARD ne signale aucune variation. Comme nous le disions au sujet du volume, son élève Ardoin confirme ses expériences.

ENGEL (*Kli. med.*, 1886) a toujours remarqué une diminution.

KAMAGAVA. Elève de Salkosky, expérimentant sur des chiennes qui ont absorbé des doses variant de 2 gr. à 6 gr., constate une réelle diminution de l'excrétion de l'urée.

CAZENEUVE, expérimentant avec des doses massives, conclut à une notable augmentation de l'urée. Lépine, à la suite de ces travaux cherche à concilier ces faits contradictoires avec ceux publiés par Robin, en se basant sur les travaux de Frankel, qui ont démontré que toute diminution d'oxygène dans le sang est suivie d'une exagération d'urée en disant que, probablement, l'oxygénation du sang se fait moins bien.

CROLAS et HUGOUNENQ, dans leur étude sur les chiens n'ont pas observé de modification.

ACIDE URIQUE

JACUBOWITCH admet une diminution d'urates.

ROBIN, à l'état physiologique il y a augmentation. La quantité d'acide urique a passé de 0,138 à 0,356.

KAMAGAYA reconnaît une forte augmentation.

LÉPINE. Les résultats sont variables.

HORBACZENSKI (*Encyclopédie chimique*) signale une augmentation en favorisant la puïlulation des globules blancs.

HAIG (*Répert. pharm.*, 1906), d'après sa théorie, l'antipyrine serait considérée comme un précipitant et, par suite, l'élimination de l'acide urique serait moindre qu'à l'état normal.

AZOTE TOTAL

ROBIN. Comme pour l'urée, il y a diminution.

CROLAS et HUGOUNENQ signalent une forte diminution.

POUCHET (*Leç. méd.*, 4^e série), à faible dose, ne change pas, à forte dose il y a diminution.

CAFEINE

BARDET (*N. Remèd.*). La caféine ne s'élimine qu'en petite quantité telle quelle par l'urine, tandis que la majeure partie est décomposée avec élimination graduelle du groupe méthylrique. Il se forme de la monométhylxan-

thine qui, à son tour, se dédouble en ammoniac et urée. R. Gottlieb et St-Bondzinski ont démontré que, à la suite de l'administration de la caféine, il se forme de la méthylxanthine.

POUCHET (*Lec. méd.*). Sous l'influence d'une dose assez élevée, 2 à 4 gr., la quantité des urines augmente considérablement comme la plupart des éléments normaux, urée, chlore, SO^3 ; mais c'est surtout le volume qui augmente le plus proportionnellement. Ce serait donc un diurétique très prononcé. Elle est éliminée à l'état de xanthine.

SOULIER (*Th. therap.*). M. Eustradiadis a servi de sujet d'expérience à Rabuteau. Celui-ci a absorbé, pendant cinq semaines, des doses variant de 0,15 à 0,30, avec un régime semblable. Les conclusions à tirer de ces expériences sont :

1° La caféine n'est pas diurétique.

2° Elle diminue notablement la quantité d'urée. La diminution d'urée se montre dès le premier jour ; mais le chiffre de l'urée remonte dès le lendemain du jour où la caféine est suspendue. L'acide urique et les urates diminuent comme l'urée.

HORBACZENSKI (*Encycl. chimique*) signale une augmentation, par suite d'une destruction des globules blancs.

CHITENDEN (*Encycl. chimique*), le taux de l'acide urique baisse.

SCHUTZKWER (*Th. Parisot*) admet que l'urée est en quantité moindre, mais il a trouvé l'acide urique augmenté.

GUBLER (*Th. Parisot*). La considère comme un diurétique idéal.

BOËCKER (1849) dit : l'urée diminue généralement, mais suivant les conditions, il y a tantôt augmentation de l'excrétion urique, tantôt diminution.

SCHULTZE (*Th. Parisot*) signale un ralentissement de l'excrétion de l'urée.

FRANCOTTE (*Th. P.*). Les quantités d'urée et d'urine excrétées sont peu considérables et ne se produisent pas dans le même sens. Il conclut : n'est pas diurétique.

VOIT (1860) ne signale aucune modification comme Griand et Leblanc.

BINZ (*Th. Parisot*). L'urée est éliminée en plus grande quantité.

FUBINI et OTTOLGENGHI (1882) ont constaté une augmentation de l'excrétion de l'urée.

ROUX (*Arch. phys.*, 74) signale une augmentation d'urée et du Cl., mais, par suite de l'habitude, la caféine ne modifie plus la composition de l'urine dans les mêmes conditions de régime et d'alimentation.

RICHT (*Diction.*) donne une augmentation de l'urée.

HOPPE SEYLER. La quantité d'urée ne change pas, ne restreint pas les pertes en azote ou autres produits. Deux hommes de même âge et de même poids, soumis au même régime, ayant absorbé 1.10 de caféine par deux doses de 0.10 et 0.40 par vingt-quatre heures, ont éliminé à peu près les mêmes quantités d'urine, d'urée et de $P^2 O^5$.

PARISOT (*Th. méd.*, 1890) arrive à cette conclusion : aucune action spécifique sur l'excrétion de l'urée.

THEOBROMINE

SCHNEDER, d'après ses expériences, conclut qu'elle serait plus diurétique que la caféine.

GERMAIN SÉE. Etudie son action sur la sécrétion urinaire et confirme les résultats de Schneder.

BARDET (*N. Remèdes*) admet qu'elle se conduit de la même façon que la caféine dans les actions sur la nutrition et qu'elle se transforme en acide urique méthylé.

UROTROPINE

STOKWIS (*Leçons ph.*, 1905). L'avenir apprendra si elle constitue plus qu'un simple diurétique comme les amines.

Tel est le seul renseignements que nous ayons trouvé concernant l'action de ce médicament sur la sécrétion urinaire.

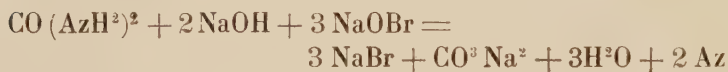
ETUDE DES PRINCIPAUX DOSAGES

TECHNIQUE ET CALCULS

DOSAGE DE L'URÉE

Nous avons vu que les procédés de dosage de l'urée sont très nombreux. Nous ne nous occuperons que de celui à l'hypobromite de sodium, le seul réellement pratique.

Vers 1872, M. Yvon, s'inspirant des travaux de Knopp et Hüffner, annonça que les hypochlorites proposés par Lecomte n'étaient pas les seuls agents oxydants capables de décomposer l'urée en Az et CO^2 et que l'hypobromite en milieu fortement alcalin ne dégageait à froid que l'azote suivant la réaction



La formule précédente montre que théoriquement 1 gr. d'urée devrait fournir 371 cc. 51 de gaz à 0° et 0 m. 76. Les chimistes n'ont jamais pu obtenir plus de 352 cc. Cette perte est très variable d'ailleurs. Elle varie suivant la température de la réaction, la pression, la concentration et l'alcalinité du liquide au sein duquel se pro-

duit le dégagement d'azote. Méhu l'évalue à 8 0/0. Yvon à 7 0/0. Hüffner dit bien avoir obtenu tout l'azote, mais il chauffait le tube à réaction et dans ce cas, il se produit toujours un certain dégagement d'oxygène qui vient fausser les résultats. Quinquaud a recommandé une formule d'hypobromite qui donnerait la quantité d'azote théorique si on avait soin d'attendre quinze à vingt minutes avant de faire la lecture. Ce n'est que vers la 25^e minute que le volume d'azote dégagé resterait constant. Nous avons répété la manipulation décrite par Quinquaud et nous n'avons jamais pu obtenir les résultats annoncés par l'auteur. Bien plus le dégagement est maximum dès les premières minutes.

Méhu ayant remarqué vers 1879 que les urines qui proviennent de diabétiques dégageaient proportionnellement plus d'azote que les urines non sucrées, annonça qu'en présence du glucose, l'urée était à peu près totalement décomposée.

Esbach, la même année, réfute l'assertion de Méhu en montrant que le glucose seul dégage une petite quantité de gaz très variable d'ailleurs.

Carl Jacoby reconnaît le bien fondé de l'observation de Méhu et la critique d'Esbach exacte.

Fagès, reprenant les travaux connus sur cette importante question, conclut qu'il se dégage dans certaines conditions qui ne sont pas celles qui existent généralement dans les dosages ordinaires jusqu'à 80 0/0 de CO.

Quoi qu'il en soit, même avec l'addition de glucose, la réaction n'est pas complète. A quoi est due cette perte ?

Elle serait due, d'une part, à une petite quantité de gaz restée en dissolution dans le liquide (le coefficient de solubilité de l'azote est très faible) et, d'autre part, le reste serait transformé en produits cyaniques ou nitriques. En présence du glucose la perte serait bien diminuée parce que l'acide nitrique ne se produirait pas.

Pour le Dr Moreigne il empêcherait la formation des cyanates (1) et des nitrates (2) et de plus agirait par la chaleur que développe la réaction. Ce calorique suffirait à expulser du liquide la totalité du gaz dissous. La proportion de glucose à employer est de 2 cc. d'une solution à 25 0/0.

Tels sont les faits qui se passent dans l'action de l'hypobromite sur une solution d'urée pure. Quand il s'agit d'opérer sur un certain volume d'urine, la réaction ne se limite pas seulement à l'urée, elle s'étend également à d'autres éléments azotés normalement contenus dans ce liquide physiologique.

On s'est beaucoup occupé non seulement à rechercher quels sont les corps qui dégagent de l'azote sous l'effet du réactif, mais à déterminer la proportion d'azote libérée. Tandis que Knoff et Wolff annoncent avoir obtenu 1/3 de l'azote de l'acide urique, Hüffner donne le chiffre de 1/2 et Magnier de la Source la totalité si l'on a soin de chauffer. Les chiffres suivants se rapportent aux différents éléments azotés (3) : acide urique 38 0/0 ;

(1) FEUTON ET FOSTER.

(2) MÉHU et FAUCONNIER.

(3) C. VIEILLARD. *Urine humaine*.

acide hippurique 82 0/0, créatinine 25 0/0 ; sels ammoniacaux, 99 0/0 et urée 99 0/0.

Aussi M. Yvon propose, pour les essais cliniques, l'augmentation étant d'environ 5 0/0 de diminuer d'autant le chiffre de l'urée. Cette manière de faire laisse beaucoup à désirer, lorsqu'il s'agit de doser l'urée avec quelque précision.

Cela nous amène à parler des manipulations ayant pour but d'éliminer ces corps azotés dont les proportions très variables rendent illusoirs les corrections proposées.

Le réactif qui paraît jouir de la faveur des urologistes aujourd'hui est l'acétate de plomb liquide. M. Bretet dans sa thèse n'hésite pas à le préconiser « si on a soin d'attendre toujours le même temps avant de filtrer ». Nous reconnaissons qu'il est pratique, très facile à préparer, peu coûteux, mais il laisse les sels ammoniacaux, la guanine et la créatinine en solution. Avec l'emploi de ce défécateur nous avons toujours trouvé des chiffres d'urée un peu forts.

On a reproché à l'acide phosphotungstique de précipiter un peu d'urée et d'exiger un temps trop long. Or, d'après M. Chassevant, si l'on opère sur une urine convenablement diluée, il n'y a pas à craindre de précipitation. Mais M. Frobert a également fait observer que ce réactif n'éliminait pas totalement l'acide urique. Le Dr Moreigne a répondu à cela que cet acide ne contient que le 1/3 de son poids d'azote et que l'hypobromite ne dégage pas la totalité de son azote. Ainsi ce dernier chi-

miste qui a fait une étude très approfondie des méthodes de dosage de l'urée conseille un réactif qui donnerait de bons résultats dans la pratique et dont il a montré tous les avantages.

Le réactif phosphotungstique se prépare en dissolvant dans 100 cc. d'eau distillée 20 gr. de tungstate de soude et 5 cc. d'acide phosphorique officinal ; on chauffe à l'ébullition pendant une demi-heure en remplaçant l'eau qui s'évapore. On acidule franchement la liqueur par HCl pur, on laisse reposer et on filtre.

Pour opérer avec l'urine, nous en prélevons 5 cc. bien filtrée, nous les additionnons de 2 cc. de HCl, puis goutte à goutte du réactif jusqu'à ce que le liquide filtré ne donne plus de précipité. Nous complétons le volume à 50 cc. avec de l'eau distillée. Nous laissons au repos 12 heures en lieu frais. Au bout de ce temps nous filtrons 10 cc. de filtratum neutralisés par la soude, représentent exactement 1 cc. d'urine.

Un grand nombre de formules ont été proposées pour la préparation de la solution d'hypobromite. Nous avons adopté celle du D^r Moreigne parce qu'elle est très alcaline et qu'il n'y a pas à craindre un dégagement de CO². Voici cette formule.

Solution de soude 1.33	120 cc.
Eau distillée bouillie	60
Brome	10

Pour tous nos dosages nous avons fait usage du nouvel azotomètre de Moreigne.

TECHNIQUE DU DOSAGE ET CALCULS

Aux 10 cc. précédemment obtenus nous ajoutons 2 cc. de solution de glucose et nous faisons agir l'hypobromite après avoir lavé le tube mesureur avec de la soude diluée. Soit n le chiffre lu en c. cubes. Nous répétons la manipulation avec une solution titrée d'urée telle que 10 cc. = 0.04 d'urée. La quantité x d'urée exprimée en grammes par litres d'urine est donnée par la formule

$$x = \frac{40n}{n'}$$

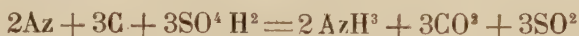
n' étant le volume obtenu avec la solution titrée.

DOSAGE DE L'AZOTE TOTAL

Jusqu'en 1883, époque à laquelle Kjeldahl a fait connaître son procédé à l'acide sulfurique, pour doser l'azote dans une matière organique, les chimistes n'avaient que les procédés à la chaux sodée ou à l'oxyde de cuivre qui présentent de réelles difficultés d'exécution et qui conduiraient dans son application à l'urine, comme l'a démontré M. Cazeneuve, dans ses travaux sur l'azote urinaire, à des résultats erronés. Le procédé Kjeldahl qui ne comporte pas toute la précision du dosage par l'oxyde de cuivre, permet néanmoins de se passer des grilles à combustions. Il consiste à transformer l'azote organique en azote

ammoniacal au moyen de l'acide sulfurique et de certains adjuvants. Hénninger en 1884 en remplaçant le titrage alcalimétrique du sel ammoniacal formé par son titrage volumétrique a rendu le procédé réellement applicable aux analyses d'urines.

Toutes les fois qu'une matière organique azotée est soumise à l'action de SO^4H^2 la réaction suivante semble se produire



L'ammoniaque formée est retenue à l'état de sulfate. Kjeldahl traitait la matière par un excès d'acide, puis après dissolution, ajoutait du MnO^+K . Le mélange d'abord foncé ne tardait pas à s'éclaircir et à devenir incolore. Depuis on a cherché à remplacer le permanganate par un certain nombre d'autres adjuvants.

On a cru tout d'abord que les corps oxydants étaient préférables aux agents réducteurs. La matière organique, en effet, paraît être plus rapidement attaquée par suite d'une décoloration plus rapide du mélange. Cependant on prétend que décoloration ne signifie pas transformation complète. La teinte brune, en effet, serait due à des produits carbonés à poids moléculaires élevés disparaissant sous forme de CO^2 et H^2O . Le Dr Moreigne, qui a étudié avec beaucoup de soin l'action de ces diverses substances, prétend que même avec le ClO^+K les pertes pourraient aller jusqu'au $1/4$ de l'azote à doser.

Dans le dosage volumétrique on ne peut faire usage du mercure, car il paraît se former un turbith minéral $\text{SO}^4(\text{Az Hg}^2)$, sel difficilement attaquant par l'hypobro-

mite et qui sous son action donnerait un peu d'O. Nous avons employé l'oxalate de potasse. Dans cette destruction de la matière organique nous avons toujours poussé l'opération jusqu'à obtention d'un liquide parfaitement incolore. A ce moment il ne reste plus dans le fond du ballon que quelques cent. c. de liquide qui représentent la prise d'essai. On laisse refroidir, puis on ajoute un peu d'eau distillée tiède et on laisse refroidir complètement. On parfait par de l'eau distillée le volume de 50 cc. Comme ce liquide est très acide, on neutralise ou plutôt on ne neutralise qu'une partie aliquote, soit 10 cc. Dans ces conditions on n'a pas à craindre de cristallisation de sulfate de sodium. Le liquide est alors prêt à être introduit dans l'azotomètre.

CALCULS DE L'ANALYSE

On a lu le volume d'azote humide dégagé ainsi que la température et la pression H. Il s'agit de déterminer le poids P d'azote qui correspond à ce volume. La formule de physique suivante permet de résoudre la question.

$$P = V. 1.256 \frac{1}{1 + 0,00367 t} \frac{H-f}{760}$$

On peut ainsi ramener ce volume V aux conditions normales et calculer son poids sachant que 1 cc, d'azote pèse 0,001256 dans ces conditions.

Voici par exemple une de nos expériences

$V = 30$ cc.; $H = 0^m74$; $f = 0^m0105$; $t = 12^\circ$
réduction à 0 m. 76, application de la formule

$$\frac{V}{V'} = \frac{H}{H-f}$$

$$\frac{30 \times 0,7295}{0,76} = 28,79$$

réduction à 0° application de la formule

$$\frac{1 + \alpha t}{1} = \frac{V^t}{V^0}$$

$$\frac{1,04404}{1} = \frac{28,79}{x}$$

$$x = 27 \text{ cc. } 58$$

2 cc. d'urine donnent 27 cc. 58 d'azote qui pèsent 0,03464
d'où 1 litre d'urine renferme 17 gr. 32 d'azote.

Il est facile d'éviter ces calculs un peu longs en opérant par comparaison avec le volume dégagé par une solution titrée de sulfate d'ammoniaque telle que 4 cc. = 0.02 (formule Petit et Monfet doublée). Dans ce cas il n'y a plus à tenir compte de l'influence de la pression et de la température qui restent invariables pendant le temps très court que dure l'expérience. Dans l'opération ci-dessus 0,01 d'azote a donné 8 cc. 7 donc :

$$x = 0,01 \frac{30 \cdot 1,000}{8,7 \cdot 2} = 17,30$$

Si nous faisons une application des tables dressées par le Dr Martz nous obtenons toujours dans la même opération

$$x = \frac{1,115543,30}{2} = 17,33$$

DOSAGE DE L'ACIDE URIQUE

Le procédé le plus ancien et que quelques chimistes emploient encore est celui de Heintz. Il est fondé sur l'extrême insolubilité de cet acide dans HCl. Le précipité qui répond à la formule $C^6 H^4 Az^1 O^3, 2H^2O$ a la curieuse propriété de se former très facilement dans les solutions impures comme les urines. On a fait à ce procédé de très graves reproches, lenteur, variabilité dans la précipitation. Enfin, comme on admet qu'il en reste en solution une certaine quantité, mais toujours variable, les corrections ne sont pas rigoureusement exactes.

Les autres procédés employés à ce dosage reviennent à précipiter l'acide à l'état d'urate insoluble. Le plus ancien est celui de Salkosky. L'urate double d'argent et de magnésium est traité par le sulfure de K qui donne par double décomposition de l'urate de potassium. Ce dernier est ensuite décomposé par HCl. L'acide mis en liberté est pesé.

Le Dr Deroide dans sa thèse a fait une étude critique très serrée du procédé et a fait connaître en même temps celui du dosage des composés uro-xanthiques.

Il existe bien d'autres procédés, mais le plus pratique est encore celui du Professeur Denigès. L'urate cuivreux est peu altérable. On dose le Cu et par suite l'acide urique par la méthode cyano-cuprométrique de l'auteur. Le seul inconvénient du procédé est la lenteur de la filtration de l'urate précipité.

Manuel opératoire : « Mettre dans un vase à expé-

périence 120 cc. d'urine et 12 cc. de solution S (carbonate de soude, anhydre, 160 gr., eau distillée 1 litre) agiter et filtrer sur un filtre à plis, pour éliminer les phosphates alcalino-terreux. Ajouter à 100 cc. du filtrat un mélange, fait à part, de 40 cc. de solution H. (hyposulfite de soude cristallisé, 100 gr. Sel Seignette, 100 gr., eau distillée, Q. S. pour un litre) et de 10 cc. de solution C (sulfate de cuivre crist. pur, 40 gr., acide sulfurique, 10 gouttes, eau distillée Q. S. pour 1 litre). Au bout de dix minutes de contact, décanner ce que l'on pourra du liquide surnageant le précipité, puis filtrer sur un petit filtre plat disposé sur un entonnoir à filtration rapide. On s'assurera que le filtrat ne précipite plus par une petite quantité de H et de C.

« Quand la filtration est complète, laver trois ou quatre fois au moins avec une pissette à orifice étroit, en ayant soin de détacher avec le jet le précipité étalé sur le filtre en une couche gélatineuse continue, pour le ramener, grumeleux, à la pointe du filtre ; laisser chaque fois égoutter le précipité. Laver une dernière fois à l'eau tiède.

Le filtre, enlevé de l'entonnoir, est étalé ouvert sur la paroi d'une capsule de porcelaine et, avec une pissette d'eau bouillante, on fait tomber le précipité dans la capsule ; on ajoute de $\frac{1}{2}$ à $1 \frac{1}{2}$ cc. de HCl et goutte à goutte BrONa jusqu'à dissolution complète de l'urate cuivreux et coloration jaune ou vert jaunâtre persistante du liquide. On s'arrange pour que le volume total de la solution ne dépasse pas 40 cc. On fait bouillir, on ajoute

10 cc. d'ammoniaque et, l'ébullition étant rétablie vive et continue, on verse goutte à goutte d'une solution de CyK équivalente à une liqueur N/10 d'azotate d'argent. Lorsque la teinte bleue, de la solution cupro-ammoniacale est très affaiblie, on ne verse les gouttes de cyanure que toutes les trois ou quatre secondes et cela jusqu'à disparition complète de la teinte bleue.

En exprimant par q le nombre de c. cubes de solution cyanurée nécessaire pour arriver à ce résultat, on a, pour valeur de la quantité x d'acide urique contenue dans 1 litre d'urine :

$$x = (q - 0,1) \text{ centig. } \times 11.$$

M. le professeur Villiers a bien voulu nous conseiller le procédé suivant pour le dosage de l'acide urique lorsqu'on le précipite à l'état de sel de cuivre. Ce procédé est un peu long, mais il ne demande aucune surveillance spéciale. Voici en quoi il consiste. Le précipité obtenu est introduit dans 1 litre d'eau distillée aiguisée de $\text{SO}'\text{H}^2$. On ajoute 10 à 12 gr. d'hyposulfite de soude pulvérisé et on chauffe de façon à entretenir une légère ébullition mais permanente. Au bout d'une heure environ le Cu est passé à l'état de sulfure lourd se rassemblant facilement au fond du vase et le liquide filtre rapidement. Il est inutile de sécher à l'étuve et de tenir compte de l'oxydation partielle du sulfure pendant la calcination, le coefficient de transformation étant le même dans les deux cas.

Soit p le poids du sulfure obtenu correspondant à 1 li-

tre d'urine. La quantité x d'acide qui lui correspond est :

$$x = \frac{168}{63.50} \times p \times 0,7984 \times 11$$

Nous avons effectué une partie de notre travail, quand nous avons eu connaissance du procédé Ronchèse par l'iode. Ce procédé étant moins long que celui de Denigès et tout aussi exact, nous n'avons pas hésité à le mettre en pratique pour le reste de notre travail. Il consiste à précipiter l'acide urique à l'état d'urate d'ammoniaque en présence de chlorhydrate d'ammoniaque et à oxyder cet acide par une solution déci-normale d'iode en opérant en milieu alcalin n'exerçant aucune action sur l'iode.

Le manuel opératoire est le suivant : 100 cc. d'urine sont additionnés de 15 cc. d'ammoniaque; et de 15 gr. de chlorhydrate d'ammoniaque; après un contact d'une demi-heure, on filtre et lave le précipité avec une solution aqueuse d'ammoniaque et de chlorhydrate d'ammoniaque. Le précipité recueilli est mis en suspension dans 300 c. cubes d'eau distillée et est dissous par de l'acide acétique dilué. On ajoute 20 c. cubes d'une solution saturée de bi-carbonate de potasse et de borate de soude. On ajoute ensuite goutte à goutte la solution d'iode jusqu'à ce que la décoloration moins rapide de la liqueur indique le terme de la réaction, on ajoute alors 2 ou 3 c. cubes d'eau amidonnée et on continue de verser la solution titrée jusqu'à formation d'iodure d'amidon bleu.

Si l'on désigne par n le nombre de c. cubes versés et x la quantité d'acide urique par litre, on a :

$$x = (n \times 0,084) + 0,01$$

COMPOSÉS URO-XANTHIQUES

On désigne sous le nom de composés uro-xanthiques, l'acide urique, la xanthine, la sarcine, la guanine et les autres dérivés uriques que peut contenir l'urine. On les évalue en acide urique. Dans nos tableaux nous déterminons les composés xanthiques autres que l'acide urique par différence, en soustrayant le poids de l'acide urique de celui des composés uro-xanthiques (1). Voici le manuel opératoire tel que le décrit l'auteur (Denigès : cours de chimie organique). On prend 100 c. cubes d'urine et on y ajoute 25 cc. de liqueur A. (Chlorure d'ammonium, 150 gr., chlorure de magnésium, 100 gr. ; ammoniacque, q. s. pour 1 litre ; ajouter quantité égale de solution d'azotate d'argent déci-normal) ; on agite et on jette le mélange sur un filtre à plis de 20 à 25 cm. de diamètre ; la filtration dure à peine quelques minutes. On prélève 100 cc. du filtratum correspondant à 80 cc. d'urine, on y ajoute 10 cc. de solution B (solution de cyanure de potassium titrée équivalente à une solution déci-normale d'argent), 10 gouttes de IK à 20 0/0 et de la solution d'azotate d'argent $n/10$ jusqu'à louche persistant : soit q cc. la quantité de liqueur d'argent versée pour obtenir ce louche.

(1) Pour le dosage de ces composés, nous avons adopté le procédé à la fois simple et pratique du Professeur Denigès.

La quantité x de composés uro-xanthiques renfermés dans 1 litre d'urine et exprimé en acide urique est :

$$x = q \times 0,21$$

DOSAGE DE P^2O^5

Dans tous nos essais nous avons effectué le dosage de P^2O^5 total par la méthode volumétrique au nitrate d'urane avec la teinture de cochenille comme indicateur interne.

DOSAGE DU S

50 cc. d'urine filtrée sont portés à l'ébullition pendant 1/4 d'heure, dans un ballon, avec 5 cc. de HCl pur. On ajoute 10 cc. bouillants de Cl^2Ba à 1/10 ; on filtre, lave et sèche le précipité de sulfate de baryte. On calcine séparément le filtre et le précipité comme dans le cas du dosage pondéral ordinaire des sulfates. Du poids du sulfate de baryte obtenu, on en déduit le poids du S exprimé en SO^3 .

DOSAGE DES CHLORURES

Après avoir détruit la matière organique par le procédé Denigès au permanganate de potasse, nous avons dosé les chlorures par le procédé de Mohr au nitrate d'argent en opérant à froid et en milieu neutre.

ACTION DE L'ANTIPYRINE

L'antipyrine qui a servi à nos expériences répond aux exigences du Codex.

Cristaux incolores et inodores, de saveur amère, solubles dans l'eau et la plupart des dissolvants (alcool, éther, chloroforme) insolubles dans CS^2 .

La solution est neutre au tournesol et se colore en rouge brun par $FeCl^2$; coloration qui disparaît par quelques gouttes de $SO^4 H^2$. Le dosage par l'iode en présence du bichlorure de mercure nous a donné 19 cc. 80 de solution titrée d'iode.

PREMIÈRE PÉRIODE. — *Urines normales* *Régime fixe.*

	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
Volume	1.475	1.370	1.265
Densité à 15°	1.016	1.022	1.025
Urée	24.84	25.00	26.48
Azote uréique	11.59	11.65	12.35
Acide urique	0.650	0.600	0.684
Azote urique	0.216	0.199	0.227
Corps uro-xanthiques	1.09	1.12	1.06
Corps xanthiques	0.44	0.52	0.38
Azote total	12.87	12.94	13.72
Rapport azoturique	0.90	0.90	0.90
Azote extractif	1.07	1.10	1.14
P^2O^6	2.32	2.66	2.93
SO^3	2.31	2.38	2.41
Cl.	7.27	8.25	7.06

DEUXIÈME PÉRIODE. — *Urines normales*
Régime fixe.

	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour
Volume	1.380	1.160	1.236
Densité à 15°	1.021	1.025	1.025
Urée	31.85	30.78	30.52
Azote uréique	14.86	14.36	14.25
Acide urique	0.651	0.582	0.674
Azote urique	0.216	0.194	0.224
Corps uro-xanthiques	0.812	0.731	0.836
Corps xanthiques	0.161	0.149	0.162
Azote total	16.51	16.13	15.82
Rapport azoturique	0.90	0.89	0.90
Azote extractif	1.43	1.58	1.36
P ² O ⁵	2.560	2.508	3.620
SO ³	2.285	2.330	2.430
Cl.	7.920	7.515	8.940

TROISIÈME PÉRIODE. — CHAQUE JOUR 0.50
d'antipyrine en plusieurs fois.

	7 ^e jour	8 ^e jour	9 ^e jour
Volume	1.250	1.325	1.265
Densité à 15°	1.022	1.022	1.024
Urée	26.80	24.74	25.50
Azote uréique	12.51	11.54	11.80
Acide urique	0.640	0.760	0.840
Azote urique	0.213	0.253	0.280
Corps uro-xanthiques	0.735	0.910	1.08
Corps xanthiques	0.095	0.150	0.240
Azote total	14.71	13.74	14.38
Rapport azoturique	0.85	0.84	0.83
Azote extractif	1.99	1.95	2.16
P ² O ⁵	2.680	2.540	2.520
SO ³	2.146	2.245	2.212
Cl.	7.930	7.250	7.850

QUATRIÈME PÉRIODE. — *Le premier jour, 1 gr.
le deuxième 1.50; le troisième 2.50.*

	10 ^e jour	11 ^e jour	12 ^e jour
Volume	1.115	1.060	1.000
Densité à 15°	1.028	1.026	1.027
Urée	25.25	18.28	15.52
Azote uréique	11.78	8.53	7.24
Acide urique	0.964	1.26	1.68
Azote urique	0.321	0.419	0.559
Corps uro-xanthiques	1.123	1.410	1.830
Corps xanthiques	0.159	0.150	0.150
Azote total	14.72	10.66	9.53
Rapport azoturique	0.80	0.80	0.76
Azote extractif	2.62	1.72	1.74
P ² O ⁵	2.34	2.48	2.50
SO ³	2.25	1.90	1.78
Cl	7.25	6.70	6.35

CINQUIÈME PÉRIODE. — *Suppression
de l'antipyrine.*

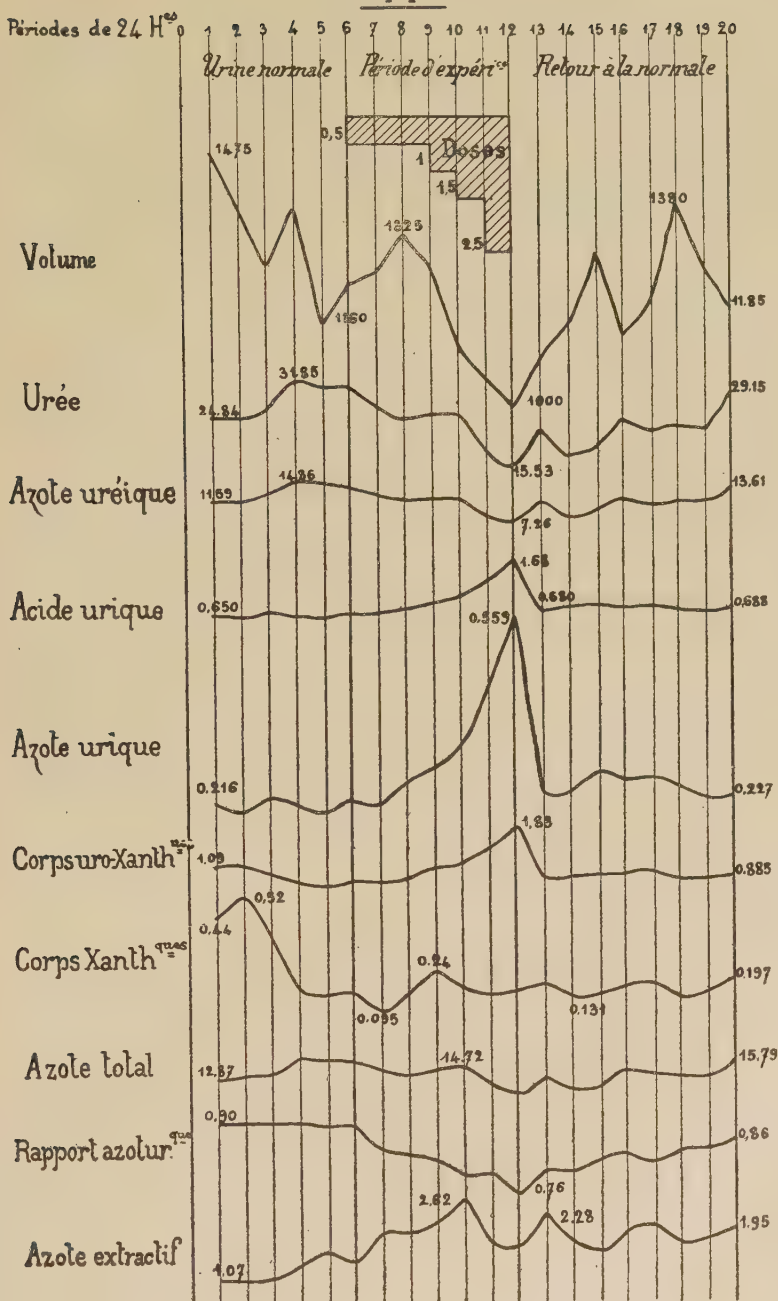
	13 ^e jour	14 ^e jour	15 ^e jour	16 ^e jour
Volume	1.100	1.150	1.290	1.128
Densité à 15°	1.026	1.024	1.023	1.025
Urée	22.83	17.60	19.24	25.30
Azote uréique	10.63	8.210	8.96	11.79
Acide urique	0.680	0.719	0.808	0.754
Azote urique	0.226	0.239	0.269	0.251
Corps uro-xanthiques ...	0.861	0.850	0.961	0.930
Corps xanthiques	0.181	0.131	0.153	0.176
Azote total	13.13	10.12	10.80	14.03
Rapport azoturique	0.81	0.81	0.83	0.84
Azote extractif	2.28	1.68	1.58	2.00
P ² O ⁵	2.52	2.48	2.78	2.64
SO ³	2.38	2.34	2.43	2.39
Cl	8.27	7.53	7.05	7.98

SIXIÈME PÉRIODE. — *Retour à la normale.*

	17 ^e jour	18 ^e jour	19 ^e jour	20 ^e jour
Volume	1.190	1.380	1.260	1.185
Densité à 15°	1.026	1.022	1.021	1.025
Urée	22.63	23.18	22.65	29.15
Azote uréique	10.54	10.80	10.55	13.61
Acide urique	0.786	0.720	0.671	0.688
Azote urique	0.260	0.239	0.223	0.227
Corps uro-xanthiques	0.980	0.855	0.819	0.885
Corps xanthiques	0.194	1.135	0.148	0.197
Azote total	12.86	12.70	12.56	15.79
Rapport azoturique	0.82	0.85	0.84	0.86
Azote extractif	2.06	1.67	1.79	1.95
P ² O ⁵	2.619	2.63	2.65	2.57
SO ³	2.45	2.32	2.31	2.45
Cl.	7.60	7.86	7.56	7.90

Antipyrine

Périodes de 24 H^{rs}



DISCUSSION DES RESULTATS OBTENUS

VOLUME

1° Doses faibles et espacées.

Pendant trois jours consécutifs 0.50 ont été absorbés en plusieurs fois dans la journée 0,10 chaque fois dissous dans l'eau, laquelle a été déduite de la quantité ingérée pendant ce laps de temps.

Sous l'influence de cette faible quantité le volume ne paraît pas avoir subi de grandes modifications. Cependant, il faut constater une très légère diminution, qui ne se produit que le 9^e jour. La courbe qui devrait normalement se relever s'abaisse. Elle est arrêtée dans sa marche ascendante à 1.325 cc. le 8^e jour.

2° Doses fortes.

Avec des doses de 1 gr., et 2.50 absorbées en trois jours différents, le matin à jeun en une seule fois, le volume décroît considérablement. Dès le premier jour, le volume baisse et cette diminution croît au fur et à mesure que les doses augmentent. La quantité sécrétée minimum a lieu le jour de la dose maximum absorbée. Nous

teint que le chiffre de 1.000 centimètres cubes bien inférieur à celui obtenu à l'état normal. Dès le lendemain de la suppression du médicament, le volume augmente et tend à reprendre sa valeur intégrale sans cependant y arriver même après une période assez longue de huit jours. La grande majorité des auteurs cités dans nos recherches bibliographiques semblent avoir attaché une grande importance aux volumes des urines émises sous l'influence de l'antipyrine. A la vérité, il semble bien y avoir une certaine relation entre le volume sécrété et l'élimination des éléments azotés normaux de l'urine. Nous avons pour notre part toujours observé ce fait. Nous croyons pouvoir conclure de nos expériences :

1° Sous l'action de l'antipyrine, le volume subit des modifications constantes, contrairement aux travaux de MM. Uchard, Ardoin, Jacobowisch, Casimir.

2° Avec des doses faibles le volume diminue d'une façon à peine appréciable, et cette diminution n'atteint jamais les chiffres signalés. La courbe ne descend pas au-dessous de 1160 cc.

3° Avec des doses fortes, l'oligurie est environ de 10 0/0. Nous sommes, à ce sujet, en contradiction avec les travaux de Deumme, Cahen, Crolas, Hugounenq et Groth.

4° Enfin le volume, après la dernière dose absorbée, ne dépasse pas celui du jour qui a précédé l'ingestion comme le prétend Jacobowisch.

URÉE

Les variations de l'élimination de l'urée suivent assez bien celles du volume. Ce fait me paraît avoir une grande importance. Pendant la première période correspondant aux doses faibles, l'urée diminue. Les quantités sécrétées passent successivement des valeurs 26.80, 24.74, 25.50 pour atteindre la moyenne de 25.68 alors que cette moyenne, à l'état normal, est de 28.24.

Sous l'influence des doses fortes, cette diminution s'accroît encore, et le chiffre de l'urée moyen, le douzième jour, n'est plus que 19.68 en passant par des valeurs successivement décroissantes pour atteindre définitivement le chiffre de 15 gr. 53 minimum.

Le retour à la normale, après cessation, ne se fait que progressivement, mais n'a pas lieu, même après 10 jours dès la suppression du médicament, la courbe remonte, mais redescend aussitôt pour remonter insensiblement vers la normale.

En résumé, nous avons constamment observé une variation dans l'élimination de l'urée, alors que les expériences signalées dans nos recherches bibliographiques, pour la généralité du moins, ne signalent aucune modification. Nous avons trouvé une forte diminution qui atteint 26 0/0,

ACIDE URIQUE

A l'inverse de ce qui se passe pour le volume et l'urée, la quantité d'acide urique augmente toujours aussi bien sous l'effet de petites doses que de fortes doses. Cette élimination suit une marche absolument contraire à celle de l'urée. Si l'on compare la courbe des variations de ces deux éléments, urée et acide urique, on voit que, lorsque la courbe de la première s'élève, celle de la seconde descend et inversement. La dose sécrétée est plus que doublée, 0,650 devient 1.68. Cette énorme augmentation persiste plusieurs jours, alors que toute absorption a cessé. Dès le dixième jour de l'expérience, il faut pour ce dosage, le volume ayant considérablement diminué, avoir soin d'alcaliniser légèrement les urines et de les chauffer avec précaution au BM pour dissoudre le précipité très abondant d'acide urique qui s'est formé sur les parois du récipient qui a servi à recueillir les urines.

AZOTE TOTAL

Les variations de l'azote total suivent parallèlement celles de l'urée. Il est à peine besoin de le signaler. Le chiffre 12.87 le premier jour devient 14.72. Il y a donc une augmentation correspondant aux petites doses. Pendant la période d'expérience correspondant aux fortes doses, l'azote total diminue. Relativement à l'élimination des composés azotés, il y a lieu de remarquer que sous l'influence de l'antipyrine, il semble bien y avoir une véritable rétention de ces corps dans l'organisme.

Cette diminution dans l'élimination de l'azote se retrouve dans les autres éléments de l'urine comme les phosphates, les sulfates, les chlorures. Ainsi se trouve parfaitement justifiée cette expression que l'antipyrine ferme le rein.

La nutrition est profondément troublée comme on peut le voir dans le rapport azoturique, malgré l'effort que fait l'organisme pour se débarrasser de l'azote excrémentitiel sous forme d'acide urique.

CORPS URO-XANTHIQUES

La courbe d'élimination des corps uro-xanthiques suit une marche absolument parallèle à celle de l'acide urique. Cela se comprend facilement. De 1.09 la courbe monte à 1.83, point maximum pour redescendre pendant la période de retour à la normale, mais elle ne reprend pas sa normale.

CORPS XANTHIQUES

Pendant la période d'expérience, l'élimination de ces composés reste constamment inférieure à la période normale. La courbe tend à se relever, mais elle ne reprend pas sa normale.

AZOTE EXTRACTIF

L'élimination de l'azote extractif augmente pendant la période des petites doses, puis diminue pendant la période correspondante aux fortes doses. Pendant la période de retour à la normale, la courbe reste constamment supérieure à la normale.

ACTION DE LA CAFEINE

La caféine que nous avons employée dans nos essais répond aux indications prescrites par le Codex.

Elle est combustible sans résidu (absence de sels minéraux. Elle se dissout dans les acides sulfurique et azotique sans coloration (absence d'alcaloïdes étrangers). Une solution traitée par AzO^3H et évaporée laisse un résidu brun rouge soluble dans AzH^3 en donnant une liqueur rouge violacée due à la formation de tétraméthylalloxanthine.

PREMIÈRE PÉRIODE. — *Urines normales*

Régime fixe.

	1 ^{er} jour	2 ^e jour	3 ^e jour
Volume	1.075	960	1.000
Densité à 15°	1.026	1.025	1.025
Urée	29.64	24.60	26.60
Azote uréique	13.83	11.48	12.41
Acide urique	0.652	0.514	0.680
Azote urique	0.217	0.171	0.226
Corps uro-xanthiques	0.920	0.735	0.855
Corps xanthiques	0.268	0.221	0.175
Azote total	15.34	12.73	13.79
Rapport azoturique	0.90	0.90	0.90
Azote extractif	1.30	1.08	1.16
P ² O ⁵	2.85	2.30	2.64
SO ³	2.41	2.21	2.38
Cl.	7.50	7.28	7.44

DEUXIÈME PÉRIODE. — *Urines normales*
régime fixe.

	4 ^e jour —	5 ^e jour —	6 ^e jour —
Volume	1.095	850	845
Densité à 15°	1.026	1.028	1.032
Urée	27.44	23.95	24.55
Azote uréique	12.78	11.17	11.45
Acide urique	0.654	0.615	0.590
Azote urique	0.217	0.205	0.196
Corps uro-xanthiques	0.885	0.865	0.834
Corps xanthiques	0.231	0.250	0.244
Azote total	14.37	12.40	12.78
Rapport azoturique	0.89	0.90	0.90
Azote exclusif	1.38	1.03	1.14
P ² O ⁵	2.72	2.42	2.76
SO ³	2.68	2.64	2.38
Cl.	7.59	7.38	7.40

TROISIÈME PÉRIODE. — *Chaque jour 0.10 de*
caféine en plusieurs fois.

	7 ^e jour —	8 ^e jour —	9 ^e jour —
Volume	840	950	1.200
Densité à 15°	1.030	1.032	1.020
Urée	26.66	28.30	27.98
Azote uréique	12.44	13.20	13.05
Acide urique	0.615	0.608	0.597
Azote urique	0.205	0.202	0.198
Corps uro-xanthiques	0.935	1.03	0.882
Corps xanthiques	0.320	0.412	0.285
Azote total	13.80	14.49	14.47
Rapport azoturique	0.90	0.91	0.90
Azote extractif	1.16	1.09	1.23
P ² O ⁵	2.60	2.80	2.78
SO ³	2.27	2.65	2.59
Cl.	7.29	8.25	7.38

QUATRIÈME PÉRIODE. — *Le premier jour, 0.25, le 2^e 0.50 ; le 3^e 0.80
en 2 prises de 0.40 chaque à 2 heures d'intervalle.*

	10 ^e jour	11 ^e jour	12 ^e jour
Volume	1.100	1.085	950
Densité à 15°	1.025	1.026	1.025
Urée	29.12	30.21	26.80
Azote urique	13.58	14.09	12.50
Acide urique	0.605	0.609	0.613
Corps uro-xanthiques	1.132	1.271	1.300
Corps xanthiques	0.201	0.203	0.204
Azote total	15.07	15.64	13.83
Rapport azoturique	0.90	0.90	0.90
Azote extractif	1.29	1.35	1.13
P ² O ⁵	2.82	2.98	2.62
SO ³	2.59	2.65	2.57
Cl.	7.54	7.68	7.81

CINQUIÈME PÉRIODE. — *Suppression de la caféine*

	13 ^e jour	14 ^e jour	15 ^e jour
Volume	955	1.080	925
Densité à 15°	1.025	1.022	1.028
Urée	24.62	25.32	25.89
Azote uréique	11.48	11.80	12.08
Acide urique	0.610	0.624	0.619
Azote urique	0.203	0.207	0.206
Corps uro-xanthiques	0.880	0.858	0.856
Corps xanthiques	0.270	0.234	0.246
Azote total	12.74	13.11	13.40
Rapport azoturique	0.90	0.90	0.90
Azote extractif	1.06	1.11	1.12
P ² O ⁵	2.61	2.53	2.49
SO ³	2.54	2.45	2.66
Cl.	7.39	7.15	7.64

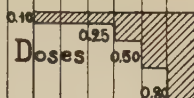
SIXIÈME PÉRIODE. — *Retour à la normale.*

	16 ^e jour	17 ^e jour	18 ^e jour
Volume	960	985	955
Densité à 15°	1.025	1.026	1.025
Urée	24.72	26.45	25.80
Azote uréique	11.53	12.34	12.03
Acide urique	0.618	0.624	0.619
Azote urique	0.205	0.207	0.206
Corps uro-xanthiques	0.846	0.865	0.853
Corps xanthiques	0.228	0.241	0.234
Azote total	12.79	13.69	13.35
Rapport azoturique	0.90	0.90	0.90
Azote extractif	1.06	1.15	1.12
P ² O ⁵	2.45	2.70	2.58
SO ³	2.26	2.48	2.39
Cl.	7.28	7.55	7.40

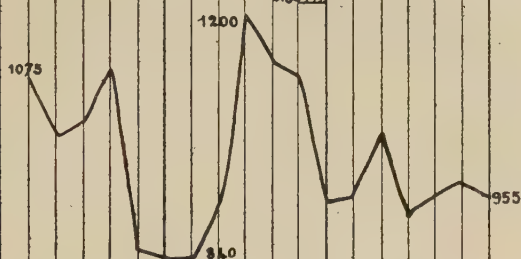
Caféine

Périodes de 24 H^{rs}

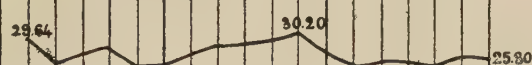
Urine normale Période d'expér.^{ce} Retour à la norm.^{le}



Volume



Urée



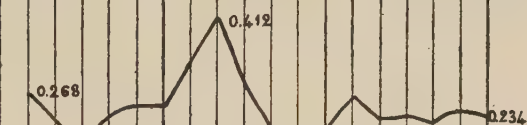
Acide urique



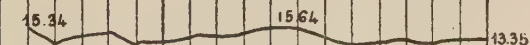
Corps uro-xanth^{iques}



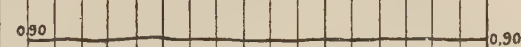
Corps xanth^{iques}



Azote total



Rapport azoturi¹²⁴



Azote extractif



INTERPRETATION DES RESULTATS OBTENUS

VOLUME

1° Doses espacées et faibles.

Le volume ne paraît pas subir de grands changements sous l'effet de petites doses espacées. C'est à peine si nous avons constaté une très légère augmentation. De 840 cc. le volume passe à 1.200 cc. pendant la période des faibles doses (1). C'est dire que l'accroissement est insignifiant.

2° Doses fortes.

Avec des doses de 0.25, 0.40, 0.80 prises en 3 jours consécutifs en une seule fois, le matin à jeun, le volume diminue très légèrement. Le 12^e jour correspondant à l'absorption de 0.80 de caféine, ce volume atteint 950 cc. les deux jours précédents, il s'est élevé à 1.100 cc. et 1.085 cc. soit une augmentation de 7.73 0/0, la moyenne étant 1.045 cc. Pendant les 5^e et 6^e périodes correspondantes à la suppression du médicament, le volume tend à reprendre sa normale insensiblement. On a donc beaucoup surfait la valeur diurétique de la caféine.

(1) Alors qu'il avait atteint 1.075 cc. à l'état normal.

M. Pouchet (2) signale une augmentation considérable avec les doses de 2 à 4 gr. Nous ne croyons pas que ces doses massives soient thérapeutiques. Pour notre part, nous avons hésité à les aborder. Elles ne nous paraissent pas sans danger. Dans tous les cas, nous ne pouvons conclure de nos expériences que le volume est ce qui augmente le plus proportionnellement. L'élément qui se rapprocherait de cette manière de voir nous paraît être l'urée.

UREE

Les variations de l'élimination de l'urée suivent assez bien celles du volume. C'est un fait que nous avons toujours constaté et qui nous paraît être général pour les médicaments que nous avons absorbés, car certains agents médicamenteux comme la quinine produisent une augmentation du volume sans, pour cela, amener une hyper-excrétion des éléments azotés ou autres.

Avec de petites doses l'urée augmente légèrement. Mais le 9^e jour la quantité n'est encore que 27.98, tandis que le premier jour d'expérience, elle atteint 29.64. La dose maximum éliminée a lieu le 11^e jour, nous avons eu ce jour 30.20 d'urée. Le 12^e jour, correspondant à l'absorption de 0.80 de caféine, nous n'avons émis que 26.80.

Le retour à la normale se fait insensiblement. Ainsi, contrairement aux expériences de Rabuteau, de Schutzkwer, Hoppe Seyler, Parisot, nous concluons que la caféine amène une très légère excrétion uréique.

(1) Leçons de pharmacologie.

ACIDE URIQUE

Les modifications, dans le sens d'une augmentation très nette que nous venons de constater au sujet de l'urée, se reproduisent quant à l'élimination de l'acide urique.

Nous avons dirigé tous nos soins pour ces dosages et tous les chiffres que nous donnons représentent la moyenne de deux dosages successifs. Il est en effet très intéressant de savoir si l'absorption de médicaments ayant un degré de parenté plus ou moins étroit avec cet acide (on sait que la caféine représente de l'acide urique ayant perdu l'atome d'oxygène et dont 3 H sont remplacés par 3 radicaux méthyle) amène une sécrétion plus grande. La plupart des expérimentateurs signalés dans nos recherches bibliographiques n'en font pas mention. M. Gérard dans son traité des urines dit que l'absorption de la caféine ne modifie pas l'excrétion de cet acide. Nos expériences nous permettent de conclure qu'il y a une diminution.

Dès la suppression du médicament, la quantité augmente et le 18^e jour, le chiffre a repris à peu près sa valeur moyenne.

CORPS XANTHIQUES

L'élimination des corps xanthiques croît avec les quantités ingérées, ce qui est tout naturel puisque la caféine s'éliminerait à l'état de méthylxanthine. De plus, les tableaux précédents font ressortir ce fait, qui nous paraît

être intéressant à signaler, que cette élimination n'est pas proportionnelle aux doses absorbées. Ainsi, 0,10, 0,25, 0,50, 0,80 de caféine augmentent les coups xanthiques successivement de 0,08, 0,296, 0,436, 0,456.

RAPPORT AZOTURIQUE

Ce rapport n'a pas changé dans le cours de nos expériences, il est resté à 0,90. La caféine ne restreint donc pas les pertes en Az.

Il n'y a pas eu modération dans les échanges intra-organiques, comme l'avance Rabuteau, la nutrition n'a pas été ralentie.

ACTION DE LA THEOBROMINE

La théobromine que nous avons employée est une poudre blanche, amère, insoluble dans l'eau et la plupart des dissolvants ordinaires : alcool, éther, chloroforme. Elle donne les réactions signalées par M. François. Elle ne laisse aucun résidu par la calcination, ce qui indique que le produit ne renferme pas de matières minérales.

PREMIÈRE PÉRIODE. — *Urines normales* *Régime fixe.*

	1 ^{er} jour —	2 ^e jour —	3 ^e jour —
Volume	1.975	1.825	1.635
Densité à 15°	1.014	1.015	1.016
Urée	24.34	24.93	24.30
Azote uréique	11.34	11.63	11.32
Acide urique	0.565	0.569	0.550
Azote urique	0.188	0.189	0.184
Corps uro-xanthiques	0.786	0.843	0.824
Corps xanthiques	0.221	0.274	0.274
Azote total	12.60	12.91	12.71
Rapport azoturique	0.90	0.90	0.89
Azote extractif	1.08	1.10	1.21
P ² O ⁵	2.40	2.48	2.39
SO ³	2.38	2.41	2.36
Cl,	7.41	7.36	7.39

DEUXIÈME PÉRIODE. — *Urines normales*
Régime fixe.

	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour
Volume	1.525	1.630	1.520
Densité à 15°	1.024	1.016	1.025
Urée	24.45	23.96	24.68
Azote uréique	11.41	11.18	11.51
Acide urique	0.595	0.570	0.568
Azote urique	0.198	0.189	0.189
Corps uro-xanthiques	0.800	0.856	0.842
Corps xanthiques	0.205	0.286	0.274
Azote total	12.66	12.41	12.77
Rapport azoturique	0.90	0.90	0.90
Azote extractif	1.06	1.05	1.08
P ² O ⁵	2.49	2.31	2.43
SO ³	2.32	2.29	2.40
Cl.	7.31	7.29	7.38

TROISIÈME PÉRIODE. — *Chaque jour 0.10 de*
théobromine en plusieurs fois.

	7 ^e jour	8 ^e jour	9 ^e jour
Volume	1.960	1.600	1.655
Densité à 15°	1.015	1.016	1.016
Urée	26.00	26.04	25.41
Azote uréique	12.13	12.15	11.85
Acide urique	0.511	0.464	0.445
Azote urique	0.170	0.154	0.148
Corps uro-xanthiques	0.823	0.922	0.840
Corps xanthiques	0.312	0.458	0.395
Azote total	13.47	13.62	13.15
Rapport azoturique	0.90	0.89	0.90
Azote extractif	1.17	1.32	1.16
P ² O ⁵	2.51	2.48	2.40
SO ³	2.49	2.34	2.31
Cl.	7.30	7.35	7.33

QUATRIÈME PÉRIODE. — *Le premier jour 0.25 ;
le deuxième 0.50; le troisième 0.80.*

	10 ^e jour	14 ^e jour	12 ^e jour
Volume	1.825	1.140	1.280
Densité à 15°	1.015	1.023	1.020
Urée	28.750	25.210	24.750
Azote uréique	13.410	11.760	11.550
Acide urique	0.410	0.418	0.450
Azote urique	0.136	0.139	0.149
Corps uro-xanthiques	0.958	0.968	1.200
Corps xanthiques	0.548	0.550	0.750
Azote total	14.880	13.050	12.810
Rapport azoturique	0.900	0.900	0.900
Azote extractif	1.340	1.160	1.120
P ² O ³	2.370	2.170	2.250
SO ³	2.320	2.090	2.200
Cl.	7.300	7.260	7.280

CINQUIÈME PÉRIODE. — *Suppression du médicament.*

	13 ^e jour	14 ^e jour	15 ^e jour
Volume	1.580	1.400	1.426
Densité à 15°	1.018	1.016	1.019
Urée	27.320	25.520	22.120
Azote uréique	12.750	11.900	10.320
Acide urique	0.460	0.450	0.580
Azote urique	0.153	0.149	0.193
Corps uro-xanthiques	0.880	0.676	0.820
Corps xanthiques	0.370	0.226	0.240
Azote total	14.140	13.350	11.450
Rapport azoturique	0.900	0.890	0.900
Azote extractif	1.240	1.310	0.940
P ² O ³	2.300	2.450	2.280
SO ³	2.280	2.390	2.260
Cl.	7.370	7.320	7.280

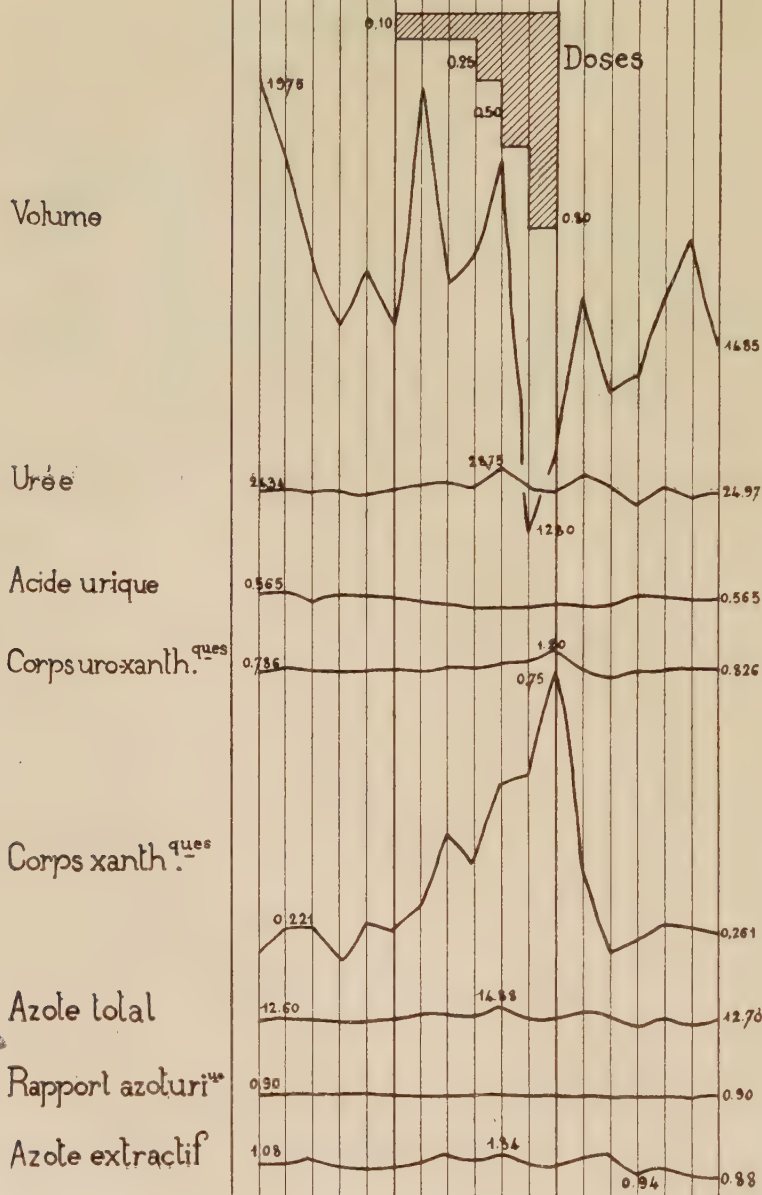
SIXIÈME PÉRIODE. — *Retour à la normale.*

	16 ^e jour	17 ^e jour	18 ^e jour
Volume	1.570	1.685	1.485
Densité à 15°	1.015	1.014	1.016
Urée	25.250	23.120	24.970
Azote uréique	11.780	10.780	11.650
Acide urique	0.568	0.530	0.565
Azote urique	0.189	0.176	0.188
Corps uro-xanthiques	0.845	0.803	0.826
Corps xanthiques	0.277	0.273	0.261
Azote total	13.070	11.860	12.700
Rapport azoturique	0.900	0.900	0.900
Azote extractif	1.100	0.910	0.880
P ² O ⁵	2.470	2.390	2.420
SO ³	2.360	2.280	2.380
Cl.	7.500	7.250	7.310

Théobromine

Périodes de 24 H^{rs}

Urine normale Pen.^{te} d'expéri.^{ce} Retour à la norm.^{te}



COMMENTAIRES

VOLUME

1° Doses faibles et espacées.

Si nous comparons le chiffre moyen 1.738 cc. représentant le volume d'urine émis dans la 3^e période sous l'effet de 0.10 de théobromine, absorbés en quatre fois dans la journée avec le volume moyen de six jours consécutifs 1.684 cc., nous ne remarquons qu'un faible accroissement.

L'augmentation n'a lieu en réalité que le premier jour. Les huitième et neuvième les volumes sont inférieurs à celui obtenu normalement. 1.960 cc. deviennent 1.600 cc. et finalement, 1.655 cc. (1).

2° Doses fortes

Sous l'effet de doses massives le volume a beaucoup diminué. De 1738 cc. il passe à 1.415 cc., soit une diminution de 15,2 0/0 (2). Dans cette période nous remar-

(1) La courbe montre très bien le peu d'action de ces faibles doses sur le volume.

(2) Le 11^e jour, le volume n'est plus que 1.280 cc.

quons encore que ce n'est que le 12^e jour (il semble y avoir eu une certaine accoutumance) que le volume augmente.

Dans les deux périodes suivantes, correspondant à la suppression du médicament et au retour à la normale, le volume augmente insensiblement et tend à reprendre sa valeur intégrale. En résumé, le volume subit des variations importantes et ces variations se font plutôt dans le sens d'une forte diminution. Nos expériences nous conduisent à cette conclusion que la théobromine n'est pas un diurétique.

UREE

Dans la première série de nos expériences, la dose d'urée éliminée en 24 heures est supérieure à la dose normale. Cette augmentation s'accroît encore pendant la période des fortes doses. Les doses successives sont : 28.75—25.21—24.75 en augmentation toujours croissante. Pendant la IV^e période, l'urée diminue et le dix-huitième jour, cet élément a repris sa normale. L'absorption de la théobromine amène donc une hyperexcrétion de l'urée.

ACIDE URIQUE

Contrairement à l'urée, l'acide urique diminue, plus la dose absorbée est forte, plus la quantité éliminée est faible. Tandis que la dose moyenne est de 0.569 pendant la série des doses faibles, elle n'est plus que 0.473 pour tomber finalement à 0.426, moyenne correspondant aux

doses massives. Peu à peu le chiffre remonte et reprend sa valeur normale.

COMPOSES XANTHIQUES

Ce que nous avons dit de ces composés au sujet de la caféine s'applique à la théobromine, c'est-à-dire que l'élimination croît avec les doses ; mais nous devons aussi remarquer que les mêmes doses de caféine et de théobromine ne produisent pas la même dose éliminée. Ainsi 0.80 de théobromine augmentent les corps xanthiques de 0.495, tandis que 0.80 de caféine ne les augmentent que de 0.456.

RAPPORT AZOTURIQUE

Ce rapport n'a pas varié.

ACTION DE L'UROTROPINE

L'urotropine ou formine dont nous avons fait usage a été préparée par le procédé H. Estenbeau (*Rep. ph.* 1906).

PREMIÈRE PÉRIODE. — *Urines normales*

Régime fixe.

	1 ^{er} jour —	2 ^e jour —	3 ^e jour —
Volume	1.010	1.325	1.015
Densité à 15°	1.027	1.020	1.025
Urée	26.320	24.900	27.300
Azote uréique	12.280	11.620	12.700
Acide urique	0.629	0.618	0.640
Azote urique	0.209	0.205	0.213
Corps uro-xanthiques	0.741	0.738	0.750
Corps xanthiques	0.112	0.120	0.110
Azote total	13.780	12.910	14.110
Rapport azoturique	0.890	0.900	0.900
Azote extractif	1.300	1.110	1.220
P ² O ⁵	2.460	2.340	2.530
SO ³	2.350	2.170	2.700
Cl.	7.220	7.340	7.460

DEUXIÈME PÉRIODE. — *Urines normales*
Régime fixe.

	4 ^e jour	5 ^e jour	6 ^e jour
Volume	1.380	1.405	1.325
Densité à 15°	1.021	1.019	1.022
Urée	29.450	30.280	28.200
Azote uréique	13.740	14.130	13.160
Acide urique	0.625	0.637	0.645
Azote urique	0.208	0.212	0.215
Corps uro-xanthiques	0.726	0.734	0.760
Corps xanthiques	0.101	0.097	0.115
Azote total	15.260	15.690	14.620
Rapport azoturique	0.900	0.900	0.900
Azote extractif	1.320	1.350	1.250
P ² O ⁵	2.650	2.560	2.490
SO ³	2.280	2.340	2.270
Cl.	7.280	7.350	7.360

TROISIÈME PÉRIODE. — *Chaque jour 0.25 d'urotropine*
en plusieurs fois.

	7 ^e jour	8 ^e jour	9 ^e jour
Volume	1.630	1.600	1.750
Densité à 15°	1.020	1.019	1.018
Urée	30.970	29.710	31.270
Azote uréique	14.450	13.860	14.590
Acide urique	0.631	0.644	0.649
Acide urique	0.210	0.214	0.216
Corps uro-xanthiques	0.702	0.792	0.741
Corps xanthiques	0.071	0.148	0.092
Azote total	16.050	15.390	16.210
Rapport azoturique	0.900	0.900	0.900
Azote extractif	1.390	1.320	1.410
P ² O ⁵	2.600	2.800	2.720
SO ³	2.530	2.390	2.840
Cl.	7.450	7.680	7.560

QUATRIÈME PÉRIODE. — *Le premier jour 0.50;
le deuxième 1 gr.; le troisième 2 gr.*

	10 ^e jour	11 ^e jour	12 ^e jour
Volume	1.685	1.730	1.645
Densité à 15°	1.017	1.016	1.020
Urée	32.870	31.260	33.400
Azote uréique	15.340	14.580	15.580
Acide urique	0.731	0.740	0.751
Azote urique	0.243	0.246	0.250
Corps uro-xanthiques	0.848	0.853	0.860
Corps xanthiques	0.117	0.113	0.109
Azote total	17.040	15.850	16.930
Rapport azoturique	0.900	0.920	0.920
Azote extractif	1.460	1.030	1.100
P ² O ⁵	2.590	2.700	2.930
SO ³	3.090	2.860	3.210
Cl.	7.500	7.450	7.690

CINQUIÈME PÉRIODE. — *Suppression de l'urotropine.*

	13 ^e jour	14 ^e jour	15 ^e jour
Volume	1.560	1.950	1.505
Densité à 15°	1.019	1.016	1.020
Urée	30.430	35.860	30.240
Azote uréique	14.190	16.730	14.110
Acide urique	0.676	0.691	0.686
Azote urique	0.225	0.228	0.202
Corps uro-xanthiques	0.786	0.796	0.853
Corps xanthiques	0.110	0.105	0.167
Azote total	16.130	18.500	15.850
Rapport azoturique	0.880	0.900	0.890
Azote extractif	1.720	1.550	1.540
P ² O ⁵	2.760	2.850	2.400
SO ³	2.720	2.820	2.760
Cl.	7.160	7.600	7.280

SIXIÈME PÉRIODE. — *Retour à la normale.*

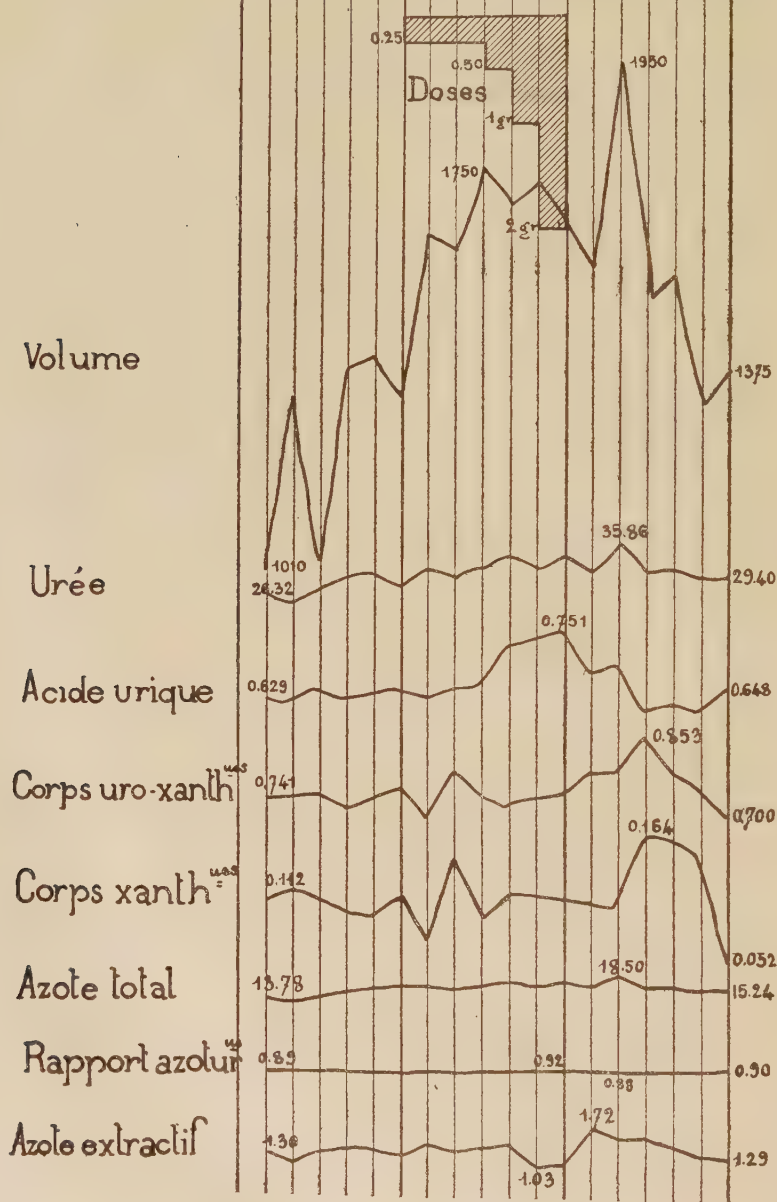
	16 ^e jour	17 ^e jour	18 ^e jour
Volume	1.550	1.305	1.375
Densité à 15°	1.021	1.018	1.020
Urée	30.690	29.360	29.400
Azote uréique	14.320	13.700	13.740
Acide urique	0.620	0.609	0.648
Azote urique	0.206	0.203	0.215
Corps uro-xanthiques	0.784	0.760	0.700
Corps xanthiques	0.164	0.151	0.052
Azote total	15.900	15.220	15.240
Rapport azoturique	0.900	0.900	0.900
Azote extractif	1.380	1.320	1.290
P ² O ⁵	2.900	2.850	2.500
SO ³	2.680	2.560	2.650
Cl.	7.430	7.380	7.120

Urotropine

Périodes de 24 H^{res}

1 2 3 4 5 6 7 8 9 10 11 12 13 14 15 16 17 18

Urine norm^{le} Périod^e d'expér^{ts} Retour à la norm^{le}



COMMENTAIRES

VOLUME

1° *Doses faibles et espacées.*

Le volume de l'urine sous l'influence de 0.25 d'urotropine absorbée en plusieurs fois dans la journée augmente beaucoup. La moyenne de six jours consécutifs étant de 1.243 cc. passe progressivement par des valeurs croissantes pour atteindre finalement 1.660 cc. Soit une augmentation de 30 0/0 environ. De 1.010 cc. il passe à 1.750.

2° *Doses fortes.*

Sous l'effet des doses fortes, le volume continue à suivre une marche ascendante. Il ne semble pas cependant que ces doses produisent une bien plus forte diurèse que les doses moyennes puisqu'après trois jours le volume n'atteint que 1.686 cc., chiffre peu différent de 1.660 cc. que j'ai obtenu dès la première période d'absorption. Cependant, il y a toujours un accroissement du volume qui se manifeste pendant la quatrième période. Le rapport 0/0 devient 35 environ. Le retour à la normale ne se fait que progressivement. Le volume diminue insen-

siblement à mesure que la densité reprend sa normale (1).

En somme, l'urotropine produit une diurèse très prononcée. La dose de 1 gr. nous paraît être la plus favorable pour provoquer dans l'organisme une véritable polyurie.

UREE

Le chiffre moyen de l'urée après six jours de régime absolument fixe de 27.74, atteint 31 gr. environ. Pendant la deuxième période correspondant aux doses faibles, nous constatons donc une augmentation sensible de l'urée, soit 8 0/0.

Le fait se retrouve bien plus accentué pendant la troisième période. Le chiffre de l'urée monte progressivement pour devenir finalement 32.51. Soit une augmentation de 17 0/0. Le médicament fait encore sentir son action non seulement lorsque toute absorption a cessée (2), mais même le dix-huitième jour, le chiffre de l'urée est encore bien au-dessus de la moyenne. Il est 29.40 alors que le premier jour il n'est que 26.32. Sous l'influence de l'urotropine, nous constatons donc une hyperexcrétion de l'urée. Il y a toujours proportionnalité entre la dose absorbée et la quantité excrétée.

(1) Pendant la période de retour à la normale, le volume augmente encore, et le 14^e jour il atteint le chiffre considérable de 1.950 cc. ce qui prouverait que les fortes doses n'agissent pas immédiatement et ne donnent un résultat que les jours suivants.

(2) Puisque le 14^e jour nous avons eu 35.86.

ACIDE URIQUE

L'acide urique comme l'urée subit une augmentation. Sous l'influence de petites doses cet acide ne varie pas beaucoup et nous ne constatons une réelle variation que pendant la période des fortes doses. La valeur moyenne étant 0.632 devient alors 0.740 en passant par des chiffres intermédiaires. L'augmentation est environ de 15 0/0. Le 12^e jour nous avons obtenu 0.751. Le 18^e jour la quantité est 0.648, supérieure à la normale.

CORPS XANTHIQUES

L'élimination de ces corps est favorisée par l'absorption de l'urotropine et se poursuit même après qu'elle a complètement cessé.

RAPPORT AZOTURIQUE

Le rapport azoturique moyen est de 0.90. C'est le chiffre le plus souvent obtenu dans nos analyses. Ce chiffre déjà très élevé augmente grâce à l'urotropine. Il passe successivement par des valeurs croissantes, 0.90—0.92 pour retomber à 0.90, chiffre normal.

En résumé l'urotropine est un véritable diurétique dans toute l'acception du mot, puisqu'elle produit un véritable lavage des tissus et semble favoriser les combustions intra-organiques. Tous les éléments normaux, azotés ou autres, sont augmentés dans de notables proportions.

Sous l'effet de ce médicament, nous n'avons jamais été incommodé en quoi que ce soit. Notre poids n'a jamais varié, 84 kilos pendant toute la durée de nos expériences qui ont été faites en juillet 1906, c'est-à-dire pendant une période de chaleur exceptionnelle.

CONCLUSIONS

ANTIPYRINE

1° Le volume diminue continuellement, qu'il s'agisse de petites ou de fortes doses, mais cette diminution est beaucoup plus remarquable quand le médicament est pris en quantité plus grande. Nous fixons à 10 0/0 environ ce chiffre.

2° L'urée comme le volume diminue, mais dans de plus fortes proportions encore. Nous avons obtenu jusqu'à 26 0/0.

3° L'élimination de l'acide urique suit une marche absolument inverse de celle de l'excrétion de l'urée. La quantité est plus que doublée.

4° Le rapport azoturique s'est abaissé considérablement. De 0.90 il est devenu 0.77. La nutrition sous l'effet de l'antipyrine se trouve donc très fortement ralentie, ce qu'on exprime en disant qu'elle ferme le rein.

CAFEINE

1° Des résultats que nous avons obtenus, nous devons tirer cette conclusion, c'est que le volume ne change presque pas. C'est à peine si l'augmentation atteint 8 0/0.

Nos expériences diminuent donc la valeur diurétique de ce médicament qui nous paraît avoir été beaucoup exagérée.

2° Le rapport 0/0 d'augmentation de l'excrétion de l'urée est environ de 10. Il est peu supérieur à celui qui représente le volume.

3° La dose d'acide urique éliminée diminue au fur et à mesure que la dose ingérée est plus considérable. Le chiffre normal 0.617 passe à 0.606 et 0.609 pour augmenter ensuite et revenir à la normale pendant la 5^e période.

4° Le rapport azoturique n'a pas varié.

THEOBROMINE

1° Nous n'avons obtenu un léger accroissement du volume que pendant la période des doses faibles, si ces dernières augmentent, le volume diminue. Nous donnons le chiffre moyen de 15.2 0/0 comme abaissement. De ces résultats, il résulte que la théobromine ne peut pas être considérée comme un diurétique, puisque dès la suppression du médicament, le volume s'élève en même temps que la densité diminue.

2° L'urée suit toujours une marche ascendante. L'augmentation est de 7.3 0/0.

3° De même que pour la caféine, la dose d'acide urique diminue quelle que soit la dose absorbée. Le chiffre 0/0 de diminution est d'environ 25.

4° Aucune modification à signaler dans le rapport azoturique.

UROTROPINE

1° Au sujet du volume nous devons signaler une forte augmentation. La moyenne des doses faibles et massives est de 32 0/0 environ.

On peut donc considérer l'urotropine comme un très bon diurétique. Propriété peu connue et malheureusement peu utilisée.

2° L'urée dans son élimination suit parallèlement celle du volume. Il y a toujours une hyperexcrétion uréique très prononcée.

4° L'acide urique, comme l'urée, est fortement accru. Nous avons eu 14 0/0 d'augmentation.

5° Bien que le rapport azoturique ne soit pas augmenté dans de grandes proportions sous l'effet de doses croissantes d'urotropine, il y a toujours eu augmentation.

C'est à n'en pas douter des trois corps diurétiques ou connus comme tels (ce qui n'est pas l'expression même de la vérité d'après nos expériences) que nous avons étudiés celui à qui correspond le mieux l'appellation de diurétique.

Vu bon à imprimer :

Le Président de la thèse,
A. VILLIERS.

Vu : *Le Directeur de l'Ecole,*
GUIGNARD.

Vu et permis d'imprimer :

Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

TABLE DES MATIÈRES

GÉNÉRALITÉ	5
Antipyrine	12
Caféine	16
Théobromine	19
Urotropine	19
ETUDE DES PRINCIPAUX DOSAGES.	
Technique et calculs.....	20
Technique du dosage et calculs.....	25
Calculs de l'analyse.....	27
Composés uro-xanthiques.....	33
ACTION DE L'ANTIPYRINE.....	35
Discussion des résultats obtenus.....	40
ACTION DE LA CAFÉINE.....	45
Interprétation des résultats obtenus.....	50
ACTION DE LA THEOBROMINE.....	54
Commentaires	59
ACTION DE L'UROTROPINE.....	62
Commentaires	67
CONCLUSIONS	71

